Greifswald
Lane Medical Library
192

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald
Direktor: Professor Dr. H. Straub.

Die Bedeutung der Leber für die Milchsäureresynthese bei Herzkranken.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Ursula Reishaus
aus Wollin.

Greifswald
Buchdruckerei Hans Adler, Inh.: E. Panzig & Co.
1928.

Eingereicht im Februar 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Prof. Dr. Schönfeld.
Referent: Prof. Dr. Beckmann
Correferent: Prof. Dr. Straub

Von *Beckmann* und *Mirsalis* (1) wurde vor kurzem tierexperimentell die Abhängigkeit der Milchsäureresynthese nach Einverleibung einer bestimmten Menge eines milchsauren Salzes von der Leberfunktion untersucht. Es wurden durch verschiedenartige Schädigungen (Alkohol, Phosphor und Kombination beider Lebergifte) Störungen der Leberfunktion in verschiedenem Grade hervorgerufen. Dabei zeigte sich, daß bei leichten Störungen ohne Belastung der Milchsäureruhewert des Blutes normal bleibt und erst bei stärkeren Schädigungen allmählich anzusteigen pflegt. Wird jedoch eine Belastung der Leberfunktion durch Milchsäure ausgeführt, so gibt sich bei starken Schädigungen die Funktionsstörung durch eine starke Erhöhung der Blutmilchsäure und verzögerten Abfall noch nach 15 Minuten kund. Aber auch bei leichten Störungen läßt sich auf diese Weise in einem vorübergehenden Anstieg der Blutmilchsäure bei noch normalem Ruhewert die Funktionsstörung nachweisen im Gegensatz zu Tieren mit normaler Leber, bei denen nach der Milchsäurezufuhr die Blutmilchsäure völlig konstant bleibt. In Versuchen an leberkranken Menschen konnte *Beckmann* (2) (3) ein analoges Verhalten nach der Milchsäurebelastung in Abhängigkeit von der Schwere der Leberfunktionsstörung ebenfalls nachweisen.

Ähnliche Versuche mit Injektion von milchsauren Salzen stellten *Adler* und *Lange* (4) bei Leberkranken, *Perger* (5) bei Herzkranken an. *Adler* und *Lange* injizierten Leberkranken 3,0 g Natrium lakticum pur. in 50,0 physiolog. NaCl-Lösung und anschließend noch 50,0 ccm reine physiol. NaCl-Lösung. Die Injektion des milchsauren Salzes dauerte 10 Minuten. *Adler* und *Lange* entnahmen vorher, sofort nach Beendigung der Injektion 20 Minuten und eine Stunde danach Blut zur Milchsäurebestimmung. Sie fanden mit dieser Technik einen Anstieg der Blutmilchsäure sofort nach der Injek-

tion (z. B. von 7,5 auf 36,7 mg%) auch bei Normalen. Nach 20 Minuten war der Milchsäuregehalt des Blutes wieder normal, während bei Leberkranken zu dieser Zeit der Anfangswert noch nicht wieder erreicht war. *Adler* und *Lange* halten durch diese Prüfung die Feststellung für möglich, daß eine Leberaffektion vorliegt, glauben jedoch nicht, daß ihre Technik eine feinere Differentialdiagnose gestattet. Bei Herzfehlern mit starker Leberstauung und Cyanose fanden sie den Milchsäureruhewert im allgemeinen erhöht. Eine Milchsäurebelastung führten sie bei Herzkranken nicht aus. Derartige Versuche wurden jedoch von *Perger* vorgenommen. *Perger* injizierte Herzkranken innerhalb 2—3 Minuten intravenös 200 ccm einer 2,0 proz. Natriumlaktatlösung (also insgesamt 4,0 g). Die Milchsäure wurde vorher, 5 Minuten nach Beendigung der Injektion und weiter im Abstand von 5 Minuten bestimmt. *Perger* fand mit dieser Methode ebenfalls schon beim Normalen eine geringfügige Erhöhung der Blutmilchsäure, die innerhalb weniger Minuten wieder verschwand. Den gleichen Befund erhob er bei kreislaufkompensierten Patienten. Bei Kranken mit Kreislaufdekompensation dagegen fand er eine Erhöhung der Milchsäure bis auf das dreifache der vorher vorhandenen Milchsäure. Die Stärke der Erhöhung, sowie die Länge der Dauer ist nach *Perger* proportional der Stärke der Dekompensation.

Schon früher fand *Valentin* (6) bei allen mit Cyanose und Dyspnoe einhergehenden pathologischen Zuständen, insbesondere bei dekompensierten Kreislaufkranken die Milchsäureruhewerte ebenso wie *Adler* und *Lange* erhöht. Auf Grund der *Embden*'schen Leberdurchströmungsversuche räumte *Valentin* der Leber eine besondere Rolle für die Milchsäureresynthese zu und nahm außer einer Hemmung der chemischen Reaktionen, der Resynthese der Milchsäure in der Muskulatur, eine Leberzellschädigung durch ungenügende Arterialisierung als Ursache der Milchsäureerhöhung an. *Perger* schloß die von *Valentin* als Ursache der Milchsäureerhöhung angenommene mangelhafte Sauerstoffversorgung und die damit verbundene Hemmung der chemischen Reaktionen auf Grund der Arbeiten von *Eppinger* (7) aus,

nach denen von einem Sauerstoffmangel wenigstens im arteriellen Blut Kreislaufkranker, soweit keine Lungenkomplikationen vorliegen, keine Rede sein kann. Die Möglichkeit einer Leberfunktionsschädigung durch Stauung zog *Perger* in Erwägung, glaubte sie aber verneinen zu müssen, da er in einem Falle von Ikterus katarrhalis einen völlig horizontalen Verlauf der Milchsäurekurve fand. Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie mit einer längerandauernden Erhöhung der Milchsäurewerte nach der Infusion wurde von ihm wegen der gleichzeitig bestehenden hochgradigen Kachexie als nicht beweisend für die Bedeutung einer Leberfunktionsstörung abgelehnt. *Perger* suchte die Deutung seiner Befunde einzig und allein in einer reversiblen Schädigung der Fähigkeit der Muskulatur zur Milchsäureresynthese. Zu diesem Zwecke zog er den durch die Arbeiten der *Embden*'schen Schule erbrachten Nachweis heran, daß die Muskulatur während der Ermüdung in hohem Maße die Fähigkeit einbüßt, abgespaltene Phosphorsäure und Milchsäure zur Tätigkeitssubstanz, dem Laktacidogen, zu resynthetisieren. Dieser Fähigkeit geht nach früheren Untersuchungen von *Perger* ebenfalls die Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur kranker Tiere verlustig.

Beckmann (3) gab auf Grund seiner Befunde im Tierexperiment und am leberkranken Menschen der Vermutung Ausdruck, daß die bei dekompensierten Herzkranken beobachtete Störung der Milchsäureresynthese in erster Linie auf die Störung der Leberfunktion durch Stauung zu beziehen sind. In dieser Ansicht bestärkten ihn die auch von *Perger* herangezogenen Untersuchungen von *Janssen* und *Jost* (8) über die Bedeutung der Muskulatur für die Milchsäureresynthese. *Janssen* und *Jost* stellten fest, daß nach Milchsäureinfusion die Muskulatur in der Lage ist, zunächst große Mengen von Milchsäure zu speichern. Mit dem Moment der Beendigung der Infusion hört jedoch die Aufnahme von Milchsäure in die Muskulatur sofort auf, und es kommt zu einer dauernden Ausschwemmung dieser anfänglich angestapelten Milchsäure aus der Muskulatur in das Blut. Aus diesem verschwindet die Milchsäure rasch. *Janssen* und *Jost*

schließen aus diesen Befunden, daß nicht die Muskulatur, sondern andere Organe den Hauptteil der Milchsäure aus dem Körper entfernen. Da die Nieren nur einen unwesentlichen Prozentsatz entfernen, kommt nach ihrer Ansicht in erster Linie die Leber in Betracht.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. *Beckmann* führte ich bei einer Reihe von kompensierten und dekompensierten Herzkranken eine Milchsäurebelastung nach der Methode von *Beckmann* aus und verfolgte den Kurvenverlauf der Blutmilchsäure. Ganz besondere Beachtung wurde dem Verhalten der Leber bei diesen Kranken gewidmet, um die erwähnte Frage der Bedeutung der Leberfunktion für den Ausfall der Milchsäurebelastung bei Herzkranken speziell zu klären.

Die Versuchsanordnung war im einzelnen folgende: Nach möglichst vollkommener halbstündiger Muskelruhe wurde dem Patienten morgens nüchtern aus der angestauten Vena cubitalis eine Blutprobe entnommen. Nur in wenigen Fällen mußte die Vene freigelegt werden. Dann wurde in die entsprechende Vene des anderen Armes 20 ccm einer 0,2 n Natriumlaktatlösung (entsprechend einer Milchsäuremenge von 0,36 g) im Verlauf von einer Minute injiziert. Sofort nach Beendigung der Injektion, 5 Minuten und 15 Minuten danach wurde wieder aus der ungestauten Vene Blut entnommen. Die Milchsäure wurde nach der kolorimetrischen Methode von *Mendel* und *Goldscheider* (9) bestimmt. Es wurden stets mehrere Kontrollbestimmungen ausgeführt, die regelmäßig gut übereinstimmende Resultate ergaben. Zur Beurteilung des Grades der Leberbeteiligung wurde direkt vor oder nach dem Versuch die Leberfunktion in allen Fällen mit Tetrachlorphenolphthalein und Belastung mit 40 g Galaktose geprüft und außerdem die Urobilinogenausscheidung im Urin kontrolliert.

I. Fälle ohne Herzinsuffizienz.

In Tabelle I sind die Resultate bei 3 völlig kompensierten Herzfehlern zusammengestellt. Die Zahlen der Milchsäurewerte I—IV. entsprechen in dieser wie in der folgenden Ta-

belle den oben angegebenen Zeiten der Blutentnahmen. In allen diesen Fällen war die Leber klinisch ohne krankhaften Befund. Urobilinogen wurden im Urin nicht ausgeschieden. Die Leberfunktionsprüfungen mit Tetrachlorphenolphthalein und Galaktose fielen negativ aus. Eine Leberbeteiligung konnte also in allen diesen Fällen ausgeschlossen werden.

Tabelle I.

Nr.	Diagnose	Milchsäure mg %			
		I.	II.	III.	IV.
1. Da.	Mitralstenoe	18,5	18,0	16,5	16,0
2. Lor.	Mitralstenose	15,0	14,5	14,0	12,5
3. Sun.	Aorteninsuffizienz	16,5	17,0	17,0	16,5

Nimmt man mit *Mendel* und *Goldscheider* als oberste Grenze der Norm des Milchsäureruhewertes 15,0 Mg% an, so liegen in allen drei Fällen hochnormale oder sogar leicht erhöhte Ruhewerte der Milchsäure vor. Es finden sich jedoch leicht in der Literatur *(Perger, Groag* und *Schwarz)*(10) auch bei Normalen mit derselben Methodik gewonnene wesentlich höhere Ruhewerte. So fand z. B. *Perger* bei einem kreislaufgesunden Falle einen Milchsäureruhewert von 24,7 mg%. Es kann daher die in den drei Fällen gefundene, zum Teil noch in den Bereich der Fehlerquellen der Methodik fallende, leichte Erhöhung keineswegs als pathologisch gedeutet werden.

Nach der Injektion findet sich in allen drei Fällen ein Befund, der dem von *Beckmann* beim Lebergesunden beobachteten völlig entspricht. Die Milchsäurewerte bleiben entweder konstant oder zeigen einen geringen Abfall. Ein Anstieg der Milchsäure trat in keinem Falle ein. Auch *Beckmann* und *Mirsalis* beobachteten bei lebergesunden Tieren mehrmals einen Abfall der Milchsäurewerte nach der Injektion und bezogen ihn auf die gleichzeitig einsetzende Blutverdünnung. Obwohl von mir keine Bestimmungen des Wassergehaltes im Blute ausgeführt wurden, die dies beweisen könnten, darf doch angenommen werden, daß auch für die hier beobachtete Abnahme dieselbe Erklärung zutrifft.

Es ließ sich also bei diesen kompensierten Herzfehlern keinerlei Abweichung vom normalen Verhalten nachweisen. *Perger* fand bei einem völlig kompensierten Herzvitium eine Steigerung der Blutmilchsäure 10 Minuten nach der Injektion um 4,0 mg. Da er größere Milchsäuremengen infundierte und auch schon beim Normalen eine leichte vorübergehende Erhöhung nach der Injektion fand, so können seine Versuchsergebnisse nicht unmittelbar mit dem hier geschilderten in Vergleich gesetzt werden, bei denen die Dosierung so gewählt ist, daß ein Anstieg der Blutmilchsäure nach der Injektion sicher als pathologisch zu bewerten ist. Immerhin zeigt das Zusammengehen in dem Ausfall bei Normalfällen und Herzkompensierten eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Beobachtungen in meinen Fällen.

II. Fälle mit Herzinsuffizienz.

In Tabelle II finden sich die Versuchsergebnisse bei den Fällen von Herzerkrankungen zusammengestellt, bei denen klinisch mehr oder weniger deutliche Anzeichen von Herzinsuffizienz bestanden. Die Milchsäureruhewerte schwanken bei diesen 12 Fällen zwischen 12,5 und 24,0 mg%. Deutliche Beziehungen zwischen der Höhe der Werte und dem Grad der Herzinsuffizienz lassen sich nicht nachweisen. Es finden sich teilweise niedere Werte, als bei den oben erwähnten kompensierten Herzkranken. Bei den leicht dekompensierten Kranken wurden zum Teil erhöhte Werte (Fall 1 und 4), bei den schwer dekompensierten (Fall 9 und 10) niedere Werte beobachtet. Auch *Perger* fand in seinen beiden dekompensierten Fällen wesentlich niedere Milchsäureruhewerte, als bei den kompensierten und normalen. *Adler* und *Lange* fanden bei Herzfehlern mit starker Leberstauung und Cyanose den Milchsäurespiegel im allgemeinen erhöht. In einem Falle fanden auch sie bei einer schweren, dekompensierten Aorteninsuffizienz mit Leberschwellung die Milchsäure normal. Das Verhalten der Leber bei den untersuchten herzinsuffizienten Patienten ist in Tabelle II in den Einzelheiten angegeben. Auch dabei zeigt sich keinerlei beweisende Uebereinstimmung zwischen dem Grad der Leberstörung und der Höhe des Milch-

säureruhewertes. Bei Fall 3 und 4 z. B. findet sich ein verhältnismäßig hoher Milchsäurewert bei Fehlen jeglicher Leberstauung und umgekehrt bei Fall 9 und 10 ein niederer trotz der Nachweisbarkeit deutlicher Leberfunktionsstörung. Zusammen mit den erwähnten Befunden anderer Autoren kann also gesagt werden, daß die Höhe des Milchsäureruhewertes noch keinen Schluß auf die Schwere der Herzinsuffizienz und die Stärke der Leberstörung zuläßt.

Nach den Angaben *Perger's* war zu erwarten, daß bei klinisch nachweisbarer Herzinsuffizienz die Störung der Milchsäureresynthese sich in einem Anstieg und mehr oder weniger verzögertem Abfall der Milchsäurewerte nach der Belastung mit Milchsäure äußert. Die Betrachtung der in Tabelle II niedergelegten Injektionsversuche ergibt jedoch, daß dies keineswegs immer der Fall ist. Bei den Fällen 1—4 trat keinerlei Anstieg der Milchsäure auf, obwohl klinisch deutliche Zeichen von Herzinsuffizienz bestanden. Bei Fall 2 und 3 handelte es sich nur um leichte Grade von Herzinsuffizienz. Bei leichtester körperlicher Bewegung trat Cyanose, Syspnoe und länger anhaltende Pulsbeschleunigung auf. Fall 1 und 4 waren auch bei völliger Ruhe deutlich cyanotisch und dyspnoisch. Die Leber war bei Fall 2 und 3 nicht vergrößert, bei Fall 4 war eine geringe Vergrößerung nachzuweisen, und Fall 1 zeigte eine partielle Vergrößerung des rechten Leberlappens, der von derber höckeriger Beschaffenheit war. Es handelte sich offenbar um keine Stauungserscheinung, sondern um Lebermetastasen eines gleichzeitig vorhandenen Magenkarzinoms. Die Leberfunktionsprüfungen fielen negativ aus, sodaß also eine diffuse Leberbeteiligung ausgeschlossen werden konnte. Auch bei den übrigen 3 Fällen fielen sämtliche Funktionsprüfungen negativ aus.

Bei den übrigen 8 Fällen fand sich im Gegensatz zu diesen ersten 4 Herzinsuffizienten ein ganz anderes Verhalten der Milchsäure. Es trat nach der Injektion ein Anstieg um 2,5 bis 7,0 mg% auf. Nur Fall 9 erreichte nach 5 Minuten wieder den Ausgangswert. Bei den meisten Patienten war der Abfall erst nach 15 Minuten eingetreten. Bei Fall 11 war bei dem ersten Versuch im Stadium stärkster Dekompensa-

Tabelle II.

Name	Diagnose	Klinische Insuffizienzerscheinungen	Klinisches Verhalt. der Leber	Urobinogen	Tetrachlorphenolphthalein	Galaktose	Milchsäure mg % I.	II.	III.	IV.
1. Gol.	Arrhythmia perpetua, Magenkarzin.	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis.	Vergrößerung des rechten Leberlappens durch Tumormetastasen.	—	—	—	24,0	24,5	24,5	25,0
2. Hö.	Mitralstenose + Mitralinsuffizienz	Cyanose, Dyspnoe, Pulsbeschleunigung bei leichtester körperlicher Tätigkeit.	o. B.	—	—	—	12,5	12,0	12,5	12,5
3. Me.	Mitralstenose + Aorteninsuffizienz.	Cyanose, Dyspnoe, Pulsbeschleunigung bei leichtester körperlicher Tätigkeit.	o. B.	—	—	—	18,0	18,0	18,5	18,5
4. Schl.	Arteriosklerose, Hypertonie.	Cyanose, Dyspnoe	1 Querfinger unter Rippenbogen i. d. Mamillarlinie.	—	—	—	20,0	20,0	20,0	20,0
5. Kru.	Myodegeneratio cordis.	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis, geringe Oedeme.	3 Querfinger u. R.	(+)	—	—	18,5	20,0	21,0	18,5
6. Ka.	Aortitis luica, Aorteninsuffizienz.	Cyanose, Dyspnoe,	2 Querfinger u. R.	(+)	—	—	15,5	19,5	17,5	16,0
7. Mi.	a) Hypertonie	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis und Bronchopneumonie	Handbreit u. R. Konsistenz sehr derb.	(+)	—	—	14,5	19,0	15,5	15,0

	b) nachBehandlung	unverändert	2 Querfinger u. R. Konsistenz unverändert.	—	—	—	15,0	19,5	18,0	15,0
8. Schu.	a) Arrhythmia perpetua.	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis und Bronchopneumonie	3 Querfinger u. R.	(+)	(+)	—	16,0	20,5	18,0	12,5
	b) nachBehandlung	Cyanose, geringe Dyspnoe Stauungsbronchitis	nicht mehr vergrößert.	—	—	—	13,0	13,0	—	—
9. Arn.	Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz	Cyanose, Dyspnoe, Bronchopneumonie	4 Querfinger u. R.	(+)	(+)	—	12,5	18,5	13,0	12,5
10. Wi.	Endocarditis lenta	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis Meteorismus.	nicht nachweisbar.	(+)	+	—	12,5	18,5	17,5	12,5
11. Knü.	a) Myodegeneratio cordis	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis und Bronchopneumonie Odeme Pleuratranssud., Ascites	Über handbreit u. R.	+	+	—	16,5	22,0	20,5	19,0
	b) nachBehandlung	Oedeme u. Ascites verschwund., sonst unverändert	knapp 2 Querfinger u. R.	—	—	—	16,5	20,5	16,5	(18,0)
12. Schw.	Mitralinsuffizienz, Arrhythmia perpetua	Cyanose, Dyspnoe, Stauungsbronchitis und -bronchopneumonie.Meteorismus, Oedeme.	Über handbreit u.R.	+	+	—	16,0	16,0	22,0	23,0

tion selbst zu dieser Zeit noch eine deutliche Erhöhung nachzuweisen. Auffallend ist das Verhalten bei Fall 12. Hier blieb sofort nach der Injektion der Mischsäuregehalt des Blutes völlig gleich. Erst nach 5 Minuten trat ein erhebllicher Anstieg auf, der sich nach 15 Minuten noch etwas steigerte. Einen ähnlichen Befund konnten *Beckmann* und *Mirsalis* bei einem lebergeschädigten Hunde erheben. Sie zogen die Möglichkeit einer anfänglichen Retention von Milchsäure in den Geweben und erst später erfolgende Ausschwemmung in Betracht. Auch in diesem Falle, der erhebliche kardiale Oedeme aufwies, muß an die Möglichkeit einer solchen anfänglichen Gewebsretention mit Abströmen der Milchsäure in das Oedem und dadurch verzögerten Wiedereintritt in das Blut gedacht werden.

In allen diesen Fällen war die Leber deutlich vergrößert. Bei Fall 10 war die Lebervergrößerung zur Zeit der Untersuchung nicht deutlich nachweisbar infolge von hochgradigem Meteorismus. Nach Abklingen dieses Meteorismus trat jedoch eine deutliche Lebervergrößerung zutage. Daß die Leber auch zur Zeit der Untersuchung in ihrer Funktion deutlich gestört war, geht aus dem positiven Ausfall der Tetrachlorphenolphthaleinprobe hervor. Mit Ausnahme von Fall 5 und 6 war diese Probe auch bei den übrigen 8 Fällen schwach oder deutlich positiv. Eine pathologische Galaktoseausscheidung über 3,0 g war dagegen in keinem der Fälle nachweisbar. Auch Urobilinogen war in den meisten Fällen vermehrt im Urin nachweisbar.

Bei 3 der untersuchten Patienten wurde nach Besserung der Insuffizienzerscheinungen eine zweite Milchsäurebelastungsprobe ausgeführt. Fall 7 war klinisch noch immer deutlich insuffizient. Die Leberstauung war etwas zurückgegangen, aber noch deutlich vorhanden. Dementsprechend zeigte sich im Wiederholungsversuch keine wesentliche Aenderung gegenüber der ersten Untersuchung. Im Falle 8 waren die Stauungserscheinungen bis auf eine geringe Dyspnoe, deutliche Cyanose und Stauungsbronchitis zurückgegangen. Die Leber war nicht mehr vergrößert, die Leberfunktionsprüfungen fielen negativ aus. Infolge schlechter Füllung der Venen

mißglückte die Blutentnahme nach 5 und 15 Minuten. Dagegen zeigte die sofort nach der Injektion vorgenommene Blutentnahme eindeutig, daß der im ersten Versuch unmittelbar nach der Injektion beobachtete Anstieg ausblieb. Der Milchsäuregehalt blieb wie beim Normalen oder kompensierten Herzkranken konstant. Auch im Falle 11 waren bei dem zweiten Versuch die schweren Staungserscheinungen zurückgegangen. Er war jedoch noch immer deutlich insuffizient, wenn auch Ascites und Oedeme nicht mehr nachweisbar waren. Die Leberfunktionsprüfungen fielen jetzt negativ aus, doch zeigte sich als Zeichen der Stauung noch immer eine erhebliche Lebervergrößerung. Auch der Ausfall der Milchsäurebelastung zeigt eine wesentlich geringere Störung. Der Anstieg sofort nach der Injektion ist geringer und nach 5 Minuten ist bereits der Abfall zur Norm eingetreten. Die leichte Erhöhung des Wertes nach 15 Minuten ist nicht auf die Milchsäurebelastung zu beziehen, sondern durch willkürliche Muskeltätigkeit des Patienten bedingt.

Es zeigt sich also in Übereinstimmung mit den Beobachtungen *Perger*'s, daß bei schwer Herzinsuffizienten die Michsäureresynthese deutlich gestört ist. Der Grad dieser Störung war in den beobachteten Fällen, an der Höhe des Milchsäureanstiegs nach der Injektion gemessen, in keinem Falle so erheblich, wie sie *Beckmann* bei schweren Lebererkrankungen fand. Dies spricht jedoch keineswegs gegen die Möglichkeit, daß die Störung im Milchsäureabbau ursächlich mit einer Leberstörung in Beziehung zu setzen ist. Der Grad der Funktionsstörung bei der cardialen Stauungsleber ist sicherlich wesentlich geringer, als bei diffusen Parenchymschädigungen. Dies zeigt schon das Fehlen einer pathologischen Galaktosurie in den beobachteten Fällen. Die experimentellen Beobachtungen von *Beckmann* und *Mirsalis* beweisen jedoch, daß schon leichte Schädigungen der Leber mit einer Störung der Milchsäureresynthese einhergehen, und daß das Verhalten der Milchsäure nach Belastung einen besonders feinen Indikator für das Bestehen einer auch nur geringen Leberfunktionsstörung darstellen kann. Daß tatsächlich der Leberstörung in den untersuchten Fällen eine bedeutsame

Rolle zukommen muß, geht aus dem auffallenden Parallelismus zwischen dem klinischen und funktionellen Leberbefund und der beobachteten Störung der Milchsäureresythese hervor. Noch eindringlicher wird diese Beziehung nahegelegt durch das Verhalten der herzinsuffizienten Patienten eine gleichzeitige Erscheinungen von Stauungsleber. Diese Herzkranken, die klinisch deutliche Herzinsuffizienzerscheinungen aufweisen, reagieren auf die Milchsäurezufuhr genau so, wie die kompensierten Herzfehler oder der kreislaufgesunde Mensch. Bei Fall 1 und 4 der Tabelle II bestanden zwar klinisch nachweisbare Veränderungen der Leber. Bei Fall 1 handelte es sich jedoch um Tumormetastasen, also keine diffuse Beteiligung des Leberparenchyms und bei Fall 4 war die Vergrößerung der Leber nur geringfügig und führte nach den angegebenen Proben nicht zu einer Funktionsstörung des Organs. Obwohl gerade bei diesen beiden Fällen eine noch stärkere Kreislaufstörung, als bei Fall 2 und 3 vorlag, blieb doch die Milchsäureresynthese vollkommen erhalten. Wäre die Störung der Milchsäureresynthese, wie *Perger* annimmt, allein auf eine Schädigung in der Resynthesefähigkeit der Muskulatur infolge der Kreislaufstörung zu beziehen, so wäre das Verhalten bei diesen Patienten und noch mehr das des Falles 8 nach Rückgang der Leberstauung trotz Weiterbestehens deutlicher klinischer Herzinsuffizienzerscheinungen nicht zu erklären. Zieht man jedoch das Fehlen der Leberstörung in Betracht, so werden die Unterschiede gegenüber den anderen Fällen sofort verständlich.

Groag und *Schwarz* (10) prüften das Verhalten der Milchsäure bei Kreiskranken, die sich an der Grenze der Kompensation oder in Ruhekompensation befanden, nach mäßiger Arbeitsleistung und fanden einen stark verzögerten Abfall zur Norm gegenüber dem Verhalten Kreislaufgesunder. In 5 von den 7 ihrer untersuchten Fälle findet sich im Protokoll die Angabe, daß eine Stauungsleber bestand. *Groag* und *Schwarz* ziehen die Rückresynthese der Milchsäure in der Leber zwar in Betracht, halten jedoch vor allem auf Grund der Befunde von *Eppinger, Kisch* und *Schwarz* (11) die durch die schlechte Pufferung, in einzelnen Fällen auch durch die

geringe Durchblutung der arbeitenden Muskulatur gestörte Rückresynthese der Milchsäure in der Muskulatur selbst ebenso wie *Perger* für das ursächliche Moment der Milchsäurestauung im Blute. Nun liegen aber die Verhältnisse sicherlich wohl ganz anders bei der Injektion der Milchsäure während Muskelruhe, als bei ihrer Entstehung in der Muskulatur während der Muskeltätigkeit. Die Feststellungen von *Eppinger, Kisch* und *Schwarz* über die Beziehungen zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Milchsäureanhäufung in der Muskulatur sind an dem tätigen Muskel gewonnen. Wenn dadurch auch die Bedingungen einer latenten Störung im Muskelstoffwechsel bei Kreislaufkranken aufgedeckt wurden, so läßt es sich nicht rechtfertigen, diese ohne weiteres auf die Art zu übertragen, wie der ruhende Organismus die in seine Blutbahn eingeführte Milchsäure zu erledigen vermag.

Nach den eingangs erwähnten experimentellen Feststellungen von *Janssen* und *Jost* ist die Speicherung von Milchsäure in der Muskulatur nach intravenöser Infusion nur ganz kurzdauernd. Es ließe sich sehr wohl vorstellen, daß bei Vorhandensein von Oedem oder Oedemneigung eine stärkere Retention in den Geweben auftritt und tatsächlich scheint ja auch der Befund bei dem ödematösen Fall 11 in dieser Richtung zu sprechen. *Eppinger, Kisch* und *Schwarz* bestimmen in einigen Fällen bei Kreislaufstörung den Milchsäuregehalt des Oedems. Die von ihnen angegebenen Werte sind stets im Oedem wesentlich niedriger, als im Blute. Wenn sie auch nach Arbeitsleistung einen höheren Milchsäuregehalt als in der Ruhe fanden, so blieb doch auch dabei die beträchtliche Differenz gegenüber dem Blutwerte bestehen. Diese Befunde sprechen nicht im Sinne einer besonders starken Tendenz zur Gewebsdeponierung, wie wir sie von anderen Stoffen z. B. dem Natrium und dem Chlor kennen. Immerhin dürften auch hier ausschlaggebend die Verhältnisse der Ionenverteilung und des Säurebasengleichgewichtes sein. Die Befunde eines allmählich nach einer leichten Arbeitsleistung eintretenden Ausgleichs zwischen Blut und Oedem, wie sie ebenfalls von *Eppinger, Kisch* und

Schwarz erhoben wurden, dürften in demselben Sinne zu deuten sein.

Nur bei Fall 11 und 12 in geringem Grade auch bei Fall 5 der Tabelle II waren Oedeme klinisch nachweisbar. Bei Fall 11 wurde der höchste Wert sofort nach Beendigung der Injektion beobachtet. Zu diesem Zeitpunkte ist nach *Janssen* und *Jost* die Speicherung der Milchsäure in der Muskulatur maximal. Besteht also eine Neigung zu Gewebsretention, so müßte erwartet werden, daß der Milchsäurespiegel im Blute zunächst gleich bleibt und erst allmählich je nach dem Grade des Rückflusses aus den Geweben ansteigt. Dieses Verhalten sehen wir bei Fall 12 und angedeutet bei Fall 5, dagegen nicht bei Fall 11. Auch nach dem Verschwinden der Oedeme findet sich, nur in geringerem Grade, dasselbe Verhalten. Hier bleibt also die Oedemneigung ohne wesentlichen Einfluß. Parallel mit der Besserung der Milchsäureresynthese geht auch hier ein Rückgang der Stauungserscheinungen der Leber.

Wenn unter normalen Bedingungen nach den Befunden von *Janssen* und *Jost* die ruhende Muskulatur bei der Milchsäureresynthese so wenig beteiligt ist, so erscheint es unwahrscheinlich, daß sie bei Kreislaufinsuffizienz eine stärkere Rolle spielt, wenn es sich nur darum handelt, in das Blut eingeführte Milchsäure wieder aus ihm zu entfernen. Viel wahrscheinlicher erscheint es vielmehr, daß abgesehen von den beim muskeltätigen Organismus vorhandene Störungen unter diesem Gesichtspunkte der Leber eine entscheidende Rolle zukommt. Diese Mitwirkung der Leber dürfte sicherlich wohl auch für den Abbau der Milchsäure im kreisenden Blute unter den Bedingungen der Muskeltätigkeit eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen.

Zusammenfassung.

Bei 15 Herzkranken wurde das Verhalten der Blutmilchsäure nach Milchsäurebelastung in der von *Beckmann* bei Leberkranken angewandten Versuchsanordnung geprüft.

Bei 3 kompensierten Herzfehlern fand sich eine völlige Konstanz der Milchsäurewerte, also ein Befund wie beim Normalen.

Bei 12 Herzkranken mit deutlichen Anzeichen von Herzinsuffizienz fand sich je nach dem Vorhandensein oder Fehlen einer Stauungsleber mit entsprechenden Störungen der Leberfunktion ein verschiedener Ausfall. Bei den Kranken ohne Stauungsleber zeigte sich dasselbe Verhalten der Blutmilchsäure wie bei den kompensierten Herzfehlern oder beim Normalen. Bei Kranken mit deutlicher Beteiligung der Leber fand sich dagegen nach der Belastung ein mehr oder weniger starker Anstieg und verzögerter Abfall zur Norm.

Es wird daher der von *Perger* zur Erklärung dieses Verhaltens angenommenen Störung in der Fähigkeit der Muskulatur zur Milchsäureresynthese die Funktionsstörung der Leber durch Stauung als in vielen Fällen bedeutungsvoller gegenübergestellt.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht dem Referenten meiner Arbeit, Herrn Professor Dr. *Beckmann* für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die freundlichen Ratschläge meinen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. *Beckmann* und *Mirsalis*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1928 im Druck.
2. *Beckmann*, Verhandlg. d. Nordwestdeutsch. Ges. f. inn. Med. Juni 1927. Göttingen.
3. *Beckmann*, Klinische Wochenschr. 1927. Nr. 47.
4. *Adler* und *Lange*, Deutsch. Arch. f. kl. Med. 157. 129. 1927.
5. *Perger*, Klinische Wochenschr. 1927. Nr. 28.
6. *Valentin*, Münchn. Med. Wochenschr. 1925, Nr. 3.
7. *Eppinger*, *Kisch* und *Schwarz*, Das Versagen des Kreislaufs. Berlin 1927.
8. *Janssen* und *Jost*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 148. 41. 1925.
9. *Mendel* und *Goldschneider*, Bioch. Ztschr. 164, 163. 1925.
10. *Groag* und *Schwarz*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 121, 23. 1927.
11. *Eppinger*, *Kisch* und *Schwarz*, Klinische Wochenschr. 1926. Nr. 25.

Lebenslauf.

Ich, *Hedwig, Hildegard Ursula Reishaus,* evangelischer Konfession, wurde am 20. März 1900 als Tochter des praktischen Arztes Dr. C. B. Reishaus zu Wollin (Kreis Usedom-Wollin), geboren. Bis zum 9. Lebensjahr besuchte ich die dortige neunklassige Mädchenschule, kam dann auf das Lyceum und Oberlyceum zu Greifswald, wo ich Ostern 1919 das Reifezeugnis erhielt. Ostern 1920 bestand ich die Ergänzungsprüfung in Latein und Mathematik an dem Realgymnasium zu Pasewalk.

Ich studierte dann ausschließlich in Greifswald Zahnheilkunde und Medizin.

November 1923 erhielt ich meine Approbation als Zahnarzt und Januar 1928 meine Approbation als Arzt.